

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

[new search](#)[favorites](#)[settings](#)[cost](#)[logoff](#)[help](#)

Dynamic Search: JAPIO - Patent Abstracts of Japan

Records for: JP 2178207

[save as alert...](#)[save strategy only...](#)

Output

Format: Output as: [display / send](#)

Modify

[select](#)  
[all](#) [none](#)

Records 1 of 1 In full Format

[refine search](#)[back to picklist](#)☐ 1.

7/19/1

03202707 DERMAL COSMETIC

Pub. No.: 02-178207 [JP 2178207 A]

Published: July 11, 1990 (19900711)

Inventor: MIYAMOTO TATSU

Applicant: KANEBO LTD [000095] (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application No.: 63-333781 [JP 88333781]

Filed: December 28, 1988 (19881228)

INTL CLASS: International Class: 5 ] A61K-007/00; A61K-007/48

JAPIO Class: 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine); 14.2 (ORGANIC CHEMISTRY -- High Polymer Molecular Compounds)

JAPIO Keyword: R042 (CHEMISTRY -- Hydrophilic Plastics)

Journal: Section: C, Section No. 764, Vol. 14, No. 453, Pg. 30, September 28, 1990 (19900928)

**ABSTRACT**

**PURPOSE:** To obtain a dermal cosmetic having excellent dermal senescence-preventing effect such as rough skin-improving effect or wet-retentive effect, and beautiful skin effect, containing arginilglycil aspartic acid or arginilglycil aspartylserine and a water-soluble polymer.

**CONSTITUTION:** (A) Tripeptide Arg-Gly-Asp or tetrapeptide Arg-Gly-Asp-Ser having high affinity to corneum cell mainly existing the most upper dermal layer, enhancing mutual adhesion of corneum cells, densifying texture of the surface, improving dried skin, enhancing water-retentive mechanism, improving dermal quality-preserving properties and having beautiful skin effect imparting flexibility and elasticity to skin is combined with (B) water-soluble polymer such as carrageenan to afford the aimed dermal cosmetic having above-mentioned effects with more enhanced affinity to skin. Besides, as mixing amounts of said components are preferably A=0.0001-1.0wt.% and B=0.001-5.0wt.%.

JAPIO (Dialog® File 347): (c) 2000 JPO &amp; JAPIO. All rights reserved.

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-178207

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>A 61 K 7/00  
7/48

識別記号

C  
J

庁内整理番号

7306-4C  
7306-4C  
6971-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)7月11日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 皮膚化粧料

⑮ 特 願 昭63-333781

⑯ 出 願 昭63(1988)12月28日

⑰ 発 明 者 宮 本 達 神奈川県茅ヶ崎市高田3丁目10番12号

⑱ 出 願 人 鐘 紡 株 式 会 社 東京都墨田区墨田5丁目17番4号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

皮膚化粧料

## 2. 特許請求の範囲

トリペプチドArg-Gly-Asp又はテトラペプチドArg-Gly-Asp-Serと水溶性高分子を含有してなる皮膚化粧料

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、トリペプチドArg-Gly-Asp又はテトラペプチドArg-Gly-Asp-Serと水溶性高分子を含有してなる皮膚老化防止効果(荒肌改善効果、保湿効果等)と美肌効果に優れた皮膚化粧料に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

皮膚は、個体を外的環境から守る役割、即ち異物の侵入を防ぎ、体液の喪失を防ぐ役割を果たしている。皮膚の水分は、真皮から表皮の基底細胞層、更に角質層へと外層に向うにつれて減少する水分含量の勾配が存在し、常に皮膚内部から外層

部へ移動し、角質層を過ぎて外部へ蒸散している。この水分蒸散は主に角質層の緻密な細胞組織からなる防御機能により制御されている。老化した皮膚や非常に乾燥した皮膚においては、皮膚表面が乾燥して滑らかさがなく、角質細胞の剥離現象や荒れ肌状態になることが認められている。このような場合、皮膚の水分保持機能が低下していることが認められている。即ち、角質層の防御機能による通常の制御限界を超えた状態にあるか、あるいは防御機能が衰えていることに由来するものである。

このような皮膚の問題点を解決する方法として皮膚表面の角質層及び層板顆粒の組織を緻密化し、その防御機能を賦活することができれば、これによって皮膚の水分保持機能が充進され、皮膚は健康な状態に保持されると共に、乾燥皮膚の改善ないしは修復が可能となると考えられる。しかし、実際に皮膚表面の状態を改善し、老化皮膚、乾燥皮膚を真に改善するような皮膚化粧料はなく、適当な水分と油分を与える親水性の皮膚保湿剤と油

性の皮膚柔軟剤を皮膚化粧料に配合することが行われている。いずれの成分も皮膚老化防止効果や美肌効果を発揮するには至らなかった。

また、ヒアルロン酸を始めとする酸性ムコ多糖類が、特公昭33-500号、特開昭51-11178号、特開昭54-52733号公報に見られるように保湿剤として皮膚化粧料の成分として応用されているが、これらの成分単独では皮膚の表面の水分量を調節するのみであり、皮膚内部の水分保持機能を亢進し、美肌効果を発現するまでには至らなかった。

本発明は、荒肌改善効果、保湿効果等の皮膚老化防止効果と美肌効果に優れた皮膚化粧料を提供することを目的としている。

(課題を解決するための手段)

そこで、本発明者等は、上述の考え方に基づき、皮膚の最外層である角質層の生化学的な生成メカニズム構成成分について、鋭意研究した結果、トリペプチドであるアルギニルグリシルアスパラギン酸(Ar g - G l y - A s p、以下R G Dペプ

チドと略記する)またはテトラペプチドであるアルギニルグリシルアスパルチルセリン(Ar g - G l y - A s p - S e r、以下R G D Sペプチドと略記する)と後記特定の水溶性高分子を含有してなる皮膚化粧料は、老化皮膚や乾燥皮膚に適用した時に、皮膚の表面及び皮膚の最外層である角質層に直接的に作用し、それらの表面構造を緻密化することにより、乾燥皮膚を改善し、水分保持機能を高め、皮膚の保水性を改善する。更に、柔軟性、弾力性を与える美肌効果を有することを見出し本発明を完成するに至った。

本発明は、トリペプチドAr g - G l y - A s p又はテトラペプチドAr g - G l y - A s p - S e rと水溶性高分子を含有してなる皮膚化粧料である。

本発明に用いるR G DペプチドまたはR G D Sペプチドは細胞接着因子であるコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン等の蛋白質の細胞に対する結合部位であり、これらのペプチドを介して、種々の細胞に対して接着性を示すことが、証明さ

れた(M. D. ビエールシュバッカー、E. ルーブラティ、E. ヨイチャー、309巻、30頁、1984年)。細胞側にはこれらのペプチドを認識するレセプターが存在し、分子量14万のフィブロネクチンレセプター、分子量25万、7万、3万の分子からなるコラーゲンレセプターの存在も判明してきている。細胞接着因子は、種々の細胞に親和性を示し、細胞の接着、伸展、増殖、分化、移動などの基本的な作用に関与し、更に皮膚上皮細胞の形態形成にも関与する。また、血液凝固反応や創傷治癒作用にも関与する。従って細胞接着因子の結合部位であるこれらのペプチドを使用するとこれらの細胞に対して、細胞接着因子がそれ以上の作用が期待できる訳である。

R G DまたはR G D Sペプチドは、主に皮膚最外層に存在する角質細胞に対して高い親和性を示し、角質細胞同士の接着性を高め、表面構造を緻密化し、乾燥皮膚の改善、水分保持機能の亢進、皮膚の保水性の改善を行い、更に皮膚に柔軟性、弾力性を与える美肌効果を発揮する。

本発明に用いるR G DまたはR G D Sペプチドは、通常のペプチド合成法である液相反応や固相反応により、出発物質であるアミノ酸から順次ペプチド鎖を繋ぐことにより合成でき、最後に保護基を除去することにより得られる。

本発明に用いる水溶性高分子は、デキストリン、サイクロデキストリン、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ペクチン、マンナン、アラビアゴム、ゼラチン、可溶性コラーゲン、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸等が適当であり、R G DまたはR G D Sペプチドと組み合わせて皮膚化粧料に配合した場合、それぞれ単独に使用するよりも一層皮膚に対する親和性が向上し、優れた荒れ肌改善効果、美肌効果が得られる。

本発明の皮膚化粧料は、上記R G DまたはR G D Sペプチドと水溶性高分子を用い、通常の化粧料と同様にして製造することができる。例えば、

精製水及びアルコールにRCDまたはRGDSペプチドと水溶性高分子を均一に混合することによりスキンローションを得ることができる。また、油性物質や乳化剤を組み合わせることにより化粧用乳液や化粧用クリームを得ることができる。勿論、上記化粧料には、必要に応じて着色剤、防腐剤、紫外線吸収剤、酸化防止剤などの添加物を適宜配合することができる。

本発明の化粧料において、RCDまたはRGDSペプチドの配合量は、0.0001重量%（以下w t %と略記する）から1.0 w t %となるように設定することが好適である。即ち、0.0001 w t %未満では酵素の働きが充分でなく、1.0 w t %を超えてもその増加分に見合った効果の向上はなく、皮膚刺激が強くなるなどの傾向が認められる。

本発明の化粧料において、水溶性高分子の配合量は、0.001 w t %から5.0 w t %となるように設定することが好適である。即ち、0.001 w t %未満では酵素の働きが充分でなく、5.0 w t %を超えてもその増加分に見合った効果の向上はなく、

+++ : 乾燥、落屑顕著

試験前後の試験部位と対照部位の判定結果を比較し、皮膚乾燥度が2段階以上改善された場合（例えば、+→-、++→±）を有効、1段階改善された場合をやや有効、変化がなかった場合を無効とした。試験結果は有効、やや有効となった被験者の人数で示した。

#### （角質改善効果試験）

前述の荒肌改善効果試験開始前後の被験者皮膚にメンディングテープ（ニチバン製）を貼付し、これを剥離した時テープに付着した角質細胞の状態を走査型電子顕微鏡によって詳細に調べた。そして、下記の基準により皮膚角質細胞抗剥離性を解析し、角質改善効果を求めた。

#### 角質改善効果の判定基準

評価点1 : スケールを認めず

2 : 小スケール点在

3 : 小～中スケール顕著

べとつき感が強くなるなどの傾向が認められる。

#### （実施例）

次に、この発明を実施例にもとづいて説明する。尚、実施例に示す荒肌改善効果試験、角質改善効果試験、実用試験、経日安定性試験はつぎのようにして行った。

#### （荒肌改善効果試験）

荒れ肌、乾燥皮膚を訴える中高年被験者20名の下脚を対象として4週間連続塗布効果を調べた。被験者の左側下脚試験部位に1日1回約1gの試料を塗布し、試験開始前及び終了後の皮膚の状態を下記の判定基準により判定した。右側下脚は試料を塗布せず対照とした。

#### 皮膚乾燥度の判定基準

-	: 正常
±	: 軽微乾燥、落屑なし
+	: 乾燥、落屑軽度
++	: 乾燥、落屑中等度

#### 4 : 大スケール顕著

評価は、4週間連続塗布後の試験部位の評価点と対照部位のそれとの差が2点以上の場合を有効、1点の場合をやや有効、0点の場合を無効とした。判定結果は、有効あるいはやや有効と回答した被験者の人数で示した。

#### （実用試験）

荒れ肌、小陰、乾燥肌等を訴える女子被験者（35から55才）20人に試料を1日朝夕2回連続3ヶ月間塗布し、その直後の下記項目について評価を行った。

#### 評価項目

湿潤性 : 皮膚に潤いが生じたと答えた人数

平滑性 : 皮膚が滑らかになったと答えた人数

弾力性 : 皮膚に張りが生じたと感じた人数

## (経日安定性試験)

試料を密封、遮光の条件下、45℃の恒温槽に3ヶ月間放置した後、色と匂いの変化の有無を観察した。

## 実施例1

メリフィールドの開発したペプチド固相合成法に基づいて、RGDペプチドを合成した。

出発物質として4級-βチロキシカルボニル-アスパラギン酸ベンジルエステル(BOC-Asp(Bz1))32.3gを100mlのメタノールに溶解し、160mlの0.62Nテトラメチルアンモニウムヒドロキシド/メタノール溶液とともにフラスコに入れ、減圧濃縮する。次に500mlジメチルホルムアミド(DMF)に溶解し、50gのクロロメチル樹脂を加えて14時間室温で反応させる。樹脂をガラスフィルター上に取り、DMF、メタノール、水、メタノールの順によく洗い、乾燥し、BOC-Asp(Bz1)樹脂58.3gを得た。

次に、チャンらの方法(ジャーナル・オブ・オ

ーガニック・ケミストリー、41巻、3255頁、1976年)によりBOC-アミノ酸を延長した。即ち、BOC-Asp(Bz1)樹脂50.0gを塩化メチレンで洗った後、33%トリフルオロ酢酸(TFA)でBOC基を除去した後、10%トリエチルアミンにより中和操作を行い、塩化メチレン500mlに溶解したBOC-Gly25gを添加し、ジシクロヘキシルカルボジイミド30gを添加して結合反応を行った。最後に塩化メチレン、DMF、メタノールにより順次洗浄した。更に、同様の方法によりBOC-Arg(NO2)を結合させ、BOC-Arg(NO2)-Gly-Asp(Bz1)-樹脂を調製した。

最後に、メリフィールドの方法(バイオケミカル・プレパレーション、12巻、98頁、1968年)により臭化水素ガス/TFAを用いて、ペプチドの各保護基を除去した。更に、本ペプチドを充分洗浄した後、凍結乾燥を行い、目的とするRGDペプチド31.4gを得た。

上記の方法により得たRGDペプチドを用い、

下記のような原料組成にしてこれらの成分を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量(wt%)
RGDペプチド	0.02
カラギーナン	1.00
精製水	総量を100%とする残量

## 実施例2

実施例1と同様の製法により得たRGDSペプチドを用い、下記のような原料組成にしてこれらの成分を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量(wt%)
RGDSペプチド	0.005
アルギン酸ナトリウム	1.000
精製水	総量を100%とする残量

## 実施例3

実施例1と同様にして得たRGDペプチドを用

い、下記のような原料組成にしてこれらの成分を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量(wt%)
RGDペプチド	0.2
可溶性コラーゲン	2.0
精製水	総量を100%とする残量

## 実施例4

実施例2と同様にして得たRGDSペプチドを用い、下記のような原料組成にしてこれらの成分を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量(wt%)
RGDSペプチド	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.5
精製水	総量を100%とする残量

## 実施例5

実施例1と同様にして得たRGDペプチドを用

い、下記のような原料組成にして油相と水相を調製した。そして、80℃に加熱した油相に同じく80℃に加熱した水相を加えて、均一に攪拌しながら速やかに冷却しスキンミルクを得た。

## 組成

(油相)	配合量 (wt %)
流動パラフィン	20.00
セチルアルコール	5.00
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノオレート	5.00

## (水相)

RGDペプチド	0.03
キサントガム	1.00
メチルパラベン	0.10
精製水	総量を100%とする残量

## 実施例6

実施例2と同様にして得たRGDSペプチドを用い、下記のような原料組成にして油相と水相を

い、下記のような原料組成にしてこれらの成分を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量 (wt %)
RGDペプチド	0.01
精製水	総量を100%とする残量

## 比較例2

実施例2と同様にして得たRGDSペプチドを用い、下記のような原料組成にしてこれらの成分を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量 (wt %)
RGDSペプチド	0.01
精製水	総量を100%とする残量

## 比較例3

下記のような原料組成を均一に混合することによりスキンローションを得た。

組成	配合量 (wt %)
可溶性コラーゲン	2.0

調製した。そして、80℃に加熱した油相に同じく80℃に加熱した水相を加えて、均一に攪拌しながら速やかに冷却しスキンクリームを得た。

## 組成

(油相)	配合量 (wt %)
ミリスチン酸オクチルドデシル	35.00
セチルアルコール	5.00
セチルバルミテート	2.00
セスキステアリン酸ソルビタン	3.00

## (水相)

RGDSペプチド	0.05
カルボキシメチルセルロース	2.00
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノオレート (20E.O.)	5.00
メチルパラベン	0.10
精製水	総量を100%とする残量

## 比較例1

実施例1と同様にして得たRGDペプチドを用

精製水 総量を100%とする残量

上記のようにして得られた6種類の実施例品及び3種類の比較例品について、前記の手順に従って各試験を行い評価した。その結果を第1表に示した。

この表からも判るように、実施例品はいずれもRGDペプチドやRGDSペプチドを単独で用いた比較例1、2や水溶性高分子である可溶性コラーゲンを単独で用いた比較例3よりも荒肌改善効果、角質改善効果及び実用試験に極めて優れた効果を示した。また、比較例3で問題となる経日安定性も、実施例品では全く問題がなかった。

(以下略)

第 1 表

		実 施 例						比 較 例		
		1	2	3	4	5	6	1	2	3
荒肌改善効果		18	18	18	18	19	19	7	6	5
角質改善効果		17	19	18	19	17	18	7	7	6
試 験	湿润性	18	20	19	20	19	19	8	8	5
	平滑性	19	18	18	20	18	18	9	7	7
	弾力性	18	18	18	19	19	20	8	7	6
経日 安定性	色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	やや着色
	匂 い	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	やや異臭

## ( 発 明 の 効 果 )

以上に述べたように、本発明の皮膚化粧料は、  
 R C D ペプチドまたは R C D S ペプチドと水溶性  
 高分子とが含有されているため、これを用いると  
 、肌荒れを起こすことなく肌の乾燥化、老化を防  
 止することができる。しかも、この化粧料は、色  
 や匂いが経日的に変化することがなく、長期間安  
 心して使用することができるという利点を有する。

特許出願人 鐘紡株式会社

